



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1791号
学位記番号	第1269号
氏名	桑原 絢也
授与年月日	令和3年3月24日
学位論文の題名	<p>Acceptance and commitment therapy combined with vestibular rehabilitation for persistent postural-perceptual dizziness: a pilot study</p> <p>（持続性知覚性姿勢誘発めまいに対する前庭リハビリテーションを組み合わせたアクセプタンス&コミットメント・セラピー：パイロット研究）</p> <p>American Journal of Otolaryngology, 41: doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102609</p>
論文審査担当者	<p>主査： 松川 則之</p> <p>副査： 植木 美乃, 間瀬 光人</p>

論文内容の要旨

めまいは一般人口で最もよく見られる症状の一つであり、一般人口における1年有症率は約23%と高い。めまいの約30%は非器質性であり、精神症状を伴って慢性化することも多い。

非器質性の慢性めまいに対して、2014年にバラニー学会（国際神経耳科学会）が Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) という初めての国際診断基準を ICD-11 β 版において発表した。この時の定義は、(1)持続性の非回転性浮遊性めまい、不安定感、またはその両方で、3ヶ月以上持続する (2)立位姿勢、動作、視覚刺激の際に症状の悪化を自覚するが、同様に症状を悪化させるとは限らない (3)前庭問題あるいは平衡関連問題の発生に引き続いて生じる、であった。

非器質性の慢性めまいに対する薬物療法については、活動的な前庭疾患を併存しない患者において選択的セロトニン再取り込み阻害薬の有効性が観察研究により示唆されているが、無作為化比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) は我々の知る限り報告されていない。非薬物療法では、前庭リハビリテーション (Vestibular Rehabilitation: VR) と認知行動療法 (Cognitive Behavioral Therapy: CBT) が知られている。VR は眼球、頭部等の反復動作により中枢神経の神経学的前庭代償を促進させる目的の運動である。慢性めまいに対して VR のセルフヘルプ・パンフレットの長期的効果が RCT にて示されているが、対象は非器質性のめまいに限定されておらず、待機群に比べて治療3ヶ月後で有意な効果を認めず、1年後で小さい効果量を認めたにとどまっている。CBT の先行研究では長期的な効果を認めたが、対象が PPPD の診断基準を用いて選択されておらず、めまいの罹病期間が1か月以上3ヶ月未満の慢性化していない患者も含まれているのが問題である。

我々の教室では2012年から非器質性の慢性めまいに対する CBT の予備的単群介入研究を開始した。その過程で、一部の参加者がより症状に執着し、症状をコントロールしようとして悪化したケースを経験した。そこで、コントロールストラテジーの CBT よりもアクセプタンスストラテジーのアクセプタンス&コミットメント・セラピー (Acceptance and Commitment Therapy: ACT) の方がより効果的であるという仮説を立てた。ACT は持続的な痛み、不快感、または苦痛を経験している個人の生活に意味、活力、価値をもたらす活動への関与を高めることを目的とする第3世代の認知行動療法である。ACT はこれまでに慢性疼痛や耳鳴りに対する効果も示されている。さらに、VR の主な作用機序がマインドフルネスであるとの仮説を立て、ACT を VR と統合したプログラムを開発した。

本研究の目的は、前後比較研究デザインにて慢性めまいに対する ACT の実現可能性を調査し、長期的治療効果を予備的に検証することである。

名古屋市立大学にて、倫理審査委員会により承認されたうえで施行した。単群前後比較研究で、PPPD の基準を満たす27人の成人患者を登録した。彼らは、ACT と前庭リハビリテーションを組み合わせた治療プログラムを週に1回、合計6回受けた。治療の主要評価尺度は Dizziness Handicap Inventory (DHI) を用いた。統計解析は対応のある t 検定 (有意水準: 両側 5%) で行い、欠損値は Last Observation Carried Forward 法で補完した。

27人の参加者全員が ACT プログラムを完了し、25人 (92.6%) を治療後6か月間フォローアップできた。27人の参加者について、治療前から治療後6か月までのスコアは大幅に低下し ($P < .001$)、DHI の効果量は 1.11 (95%信頼区間 = 0.80-1.42) であった。治療後6か月で、11人の患者 (40.7%) が寛解 (スコア ≤ 14) を達成し、16人 (59.3%) が治療反応 (スコア ≥ 18 の低下)

を達成し、20 人（74.1%）が寛解および/または治療反応を達成した。

本研究では薬物療法の先行研究と同様の治療効果を認めたが、脱落率がより低かった。また、CBT の先行研究と同様の治療効果と脱落率を認めたが、本研究は選択基準が明確に定義されていた点、治療プログラムがマニュアル化され 2 人の治療者によって行われ再現性が高い点で優れていたと考えられた。

ACT は PPPD に対して実行可能であり、長期的な効果がある可能性が示唆された。ただし、単群前後比較研究のため、今後はランダム化比較試験が必要である。

論文審査の結果の要旨

【背景・目的】めまいは一般人口で最もよく見られる症状の一つであり、一般人口における1年有症率は約23%と高い。めまいの約30%は非器質性であり、精神症状を伴って慢性化することも多い。非器質性の慢性めまいに対して、2014年にバラニー学会（国際神経耳科学会）がPersistent postural-perceptual dizziness (PPPD) という初めての国際診断基準をICD-11β版において発表した。非器質性の慢性めまいに対する治療については、選択的セロトニン再取り込み阻害薬の有効性、前庭リハビリテーション（Vestibular Rehabilitation: VR）、認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy: CBT）が知られているが、いずれも無作為化比較試験で十分な長期的効果を証明されていない。我々の教室では2012年から非器質性の慢性めまいに対するCBTの予備的単群介入研究を開始した。その過程で、一部の参加者がより症状に執着し、症状をコントロールしようとして悪化したケースを経験した。そこで、コントロールストラテジーのCBTよりもアクセプタンスストラテジーのアクセプタンス&コミットメント・セラピー（Acceptance and Commitment Therapy: ACT）の方がより効果的であるという仮説を立てた。さらに、VRの主な作用機序がマインドフルネスであるとの仮説を立て、ACTをVRと統合したプログラムを開発した。本研究の目的は、前後比較研究デザインにて慢性めまいに対するACTの実現可能性を調査し、長期的治療効果を予備的に検証することである。

【方法】名古屋市立大学にて、倫理審査委員会により承認されたうえで施行した。単群前後比較研究で、PPPDの基準を満たす27人の成人患者を登録した。彼らは、ACTと前庭リハビリテーションを組み合わせた治療プログラムを週に1回、合計6回受けた。治療の主要評価尺度はDizziness Handicap Inventory (DHI)を用いた。統計解析は対応のあるt検定（有意水準：両側5%）で行い、欠損値はLast Observation Carried Forward法で補完した。

【結果】27人の参加者全員がACTプログラムを完了し、25人（92.6%）を治療後6か月間フォローアップできた。27人の参加者について、治療前から治療後6か月までのスコアは大幅に低下し（ $P < .001$ ）、DHIの効果量は1.11（95%信頼区間= 0.80-1.42）であった。治療後6か月で、11人の患者（40.7%）が寛解（スコア ≤ 14 ）を達成し、16人（59.3%）が治療反応（スコア ≥ 18 の低下）を達成し、20人（74.1%）が寛解および/または治療反応を達成した。

【考察】本研究では薬物療法の先行研究と同様の治療効果を認めたが、脱落率がより低かった。また、CBTの先行研究と同様の治療効果と脱落率を認めたが、本研究は選択基準が明確に定義されていた点、治療プログラムがマニュアル化され2人の治療者によって行われ再現性が高い点で優れていたと考えられた。

【結論】ACTはPPPDに対して実行可能であり、長期的な効果がある可能性が示唆された。ただし、単群前後比較研究のため、今後はランダム化比較試験が必要である。

【審査の内容】約20分間のプレゼンテーションの後に、主査の松川からは、現在考えられているPPPDの病態生理、ACTの脳における作用部位、ACTがCBTより優れていると考えた根拠、VRを併用した理由、主観症状に加えてニューロイメージングなどを用いて客観的な改善を観察してはどうか、など5項目の質問を行った。また第一副査の植木（美）教授からは、PPPDの診断基準を含めた適格条件の設定根拠、慢性的なPPPDに移行しやすい臨床的なリスク要因、ACTにおける脱フュージョンの作用機序、ACTとVRとの関連の詳細、長期経過後ではなく治療直後における効果の有無、アウトカム変数の時系列上の変化に差異が存在する理由、など6項目の質問がなされた。第二副査の間瀬教授からは、めまい症状自体の変化の有無（症状に対する知覚閾値の変化が生じたのか否か）、比較群がないことで生じる本介入研究の具体的な問題点、ACTの他の疾患への臨床応用の可能性、など3つの質問がなされた。いくつかの質問に対しては若干窮する場面もあったが、全般的には満足のいく回答が得られ、学位論文の主旨を十分理解していると判断した。本研究は、持続性知覚性姿勢誘発めまいに対する前庭リハビリテーションを組み合わせたアクセプタンス&コミットメント・セラピーの実施可能性と長期的な有用性を示したはじめての研究であり、意義の高い研究である。以上をもって本論文の著者には、博士（医学）の称号を与えるに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 松川 則之 副査 植木 美乃 間瀬 光人